

# 妊娠糖尿病

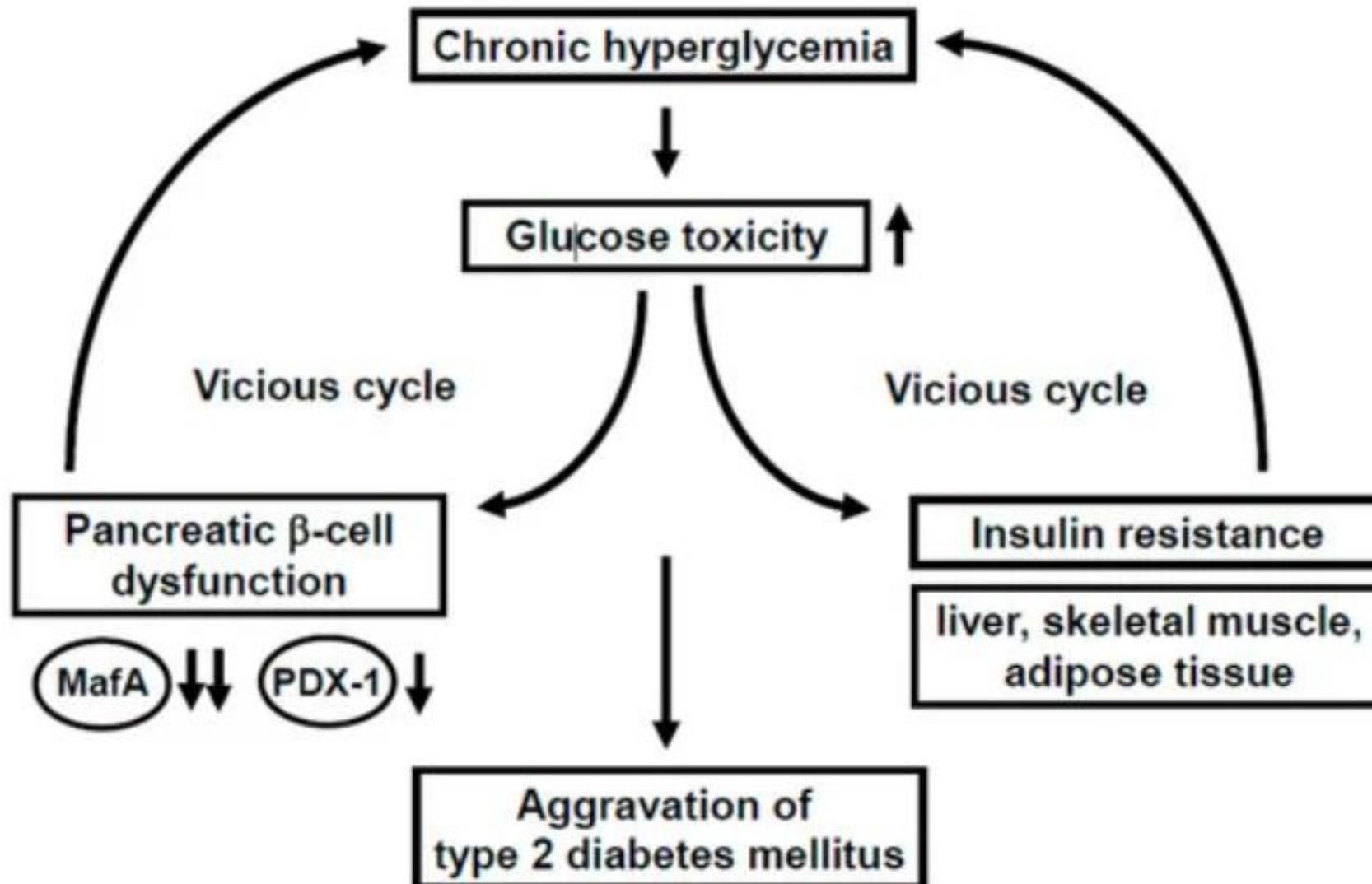
大林慈濟醫院 新陳代謝科 吳俊鋒

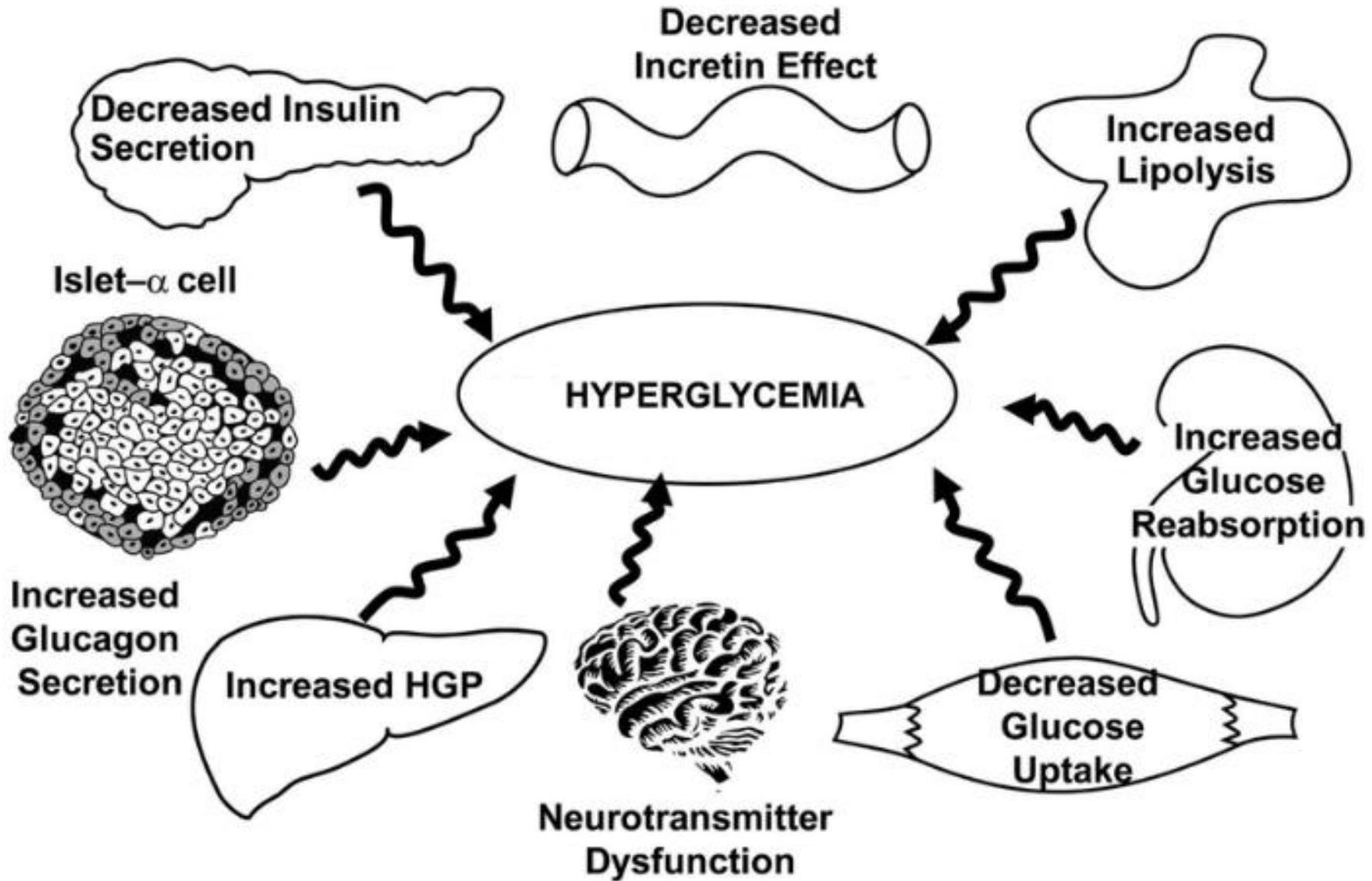
- 糖尿病是一種由血糖過高所引起的慢性疾病
- 台灣約有10%的人口患有糖尿病，年紀越大，比例愈高
- 定義

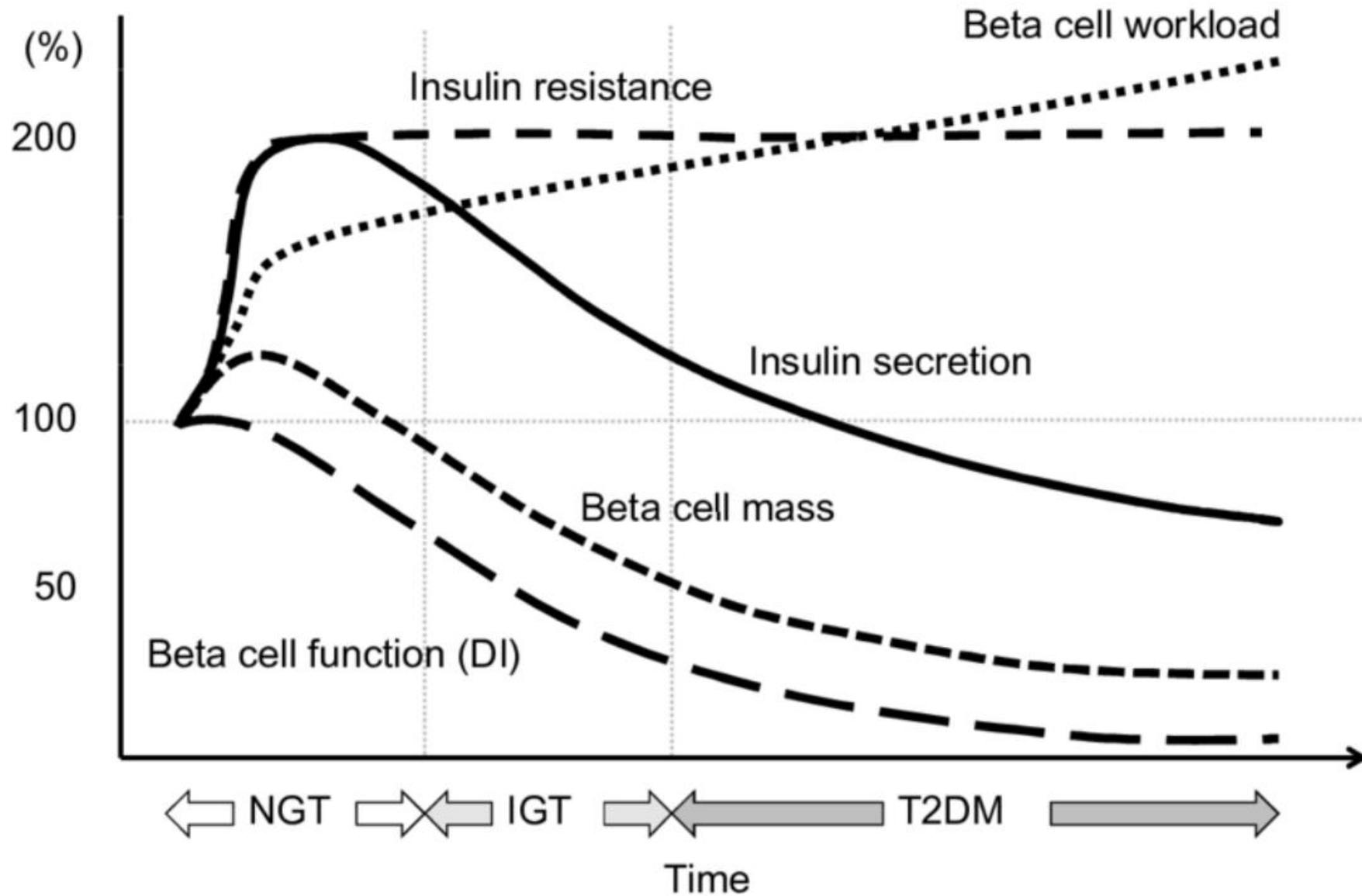
空腹血糖	$\geq 126 \text{ mg/dL}$	任兩次超過
糖化血色素(A1C)	$\geq 6.5 \%$	
75g OGTT 2小時	$\geq 200 \text{ mg/dL}$	
隨機血糖	$\geq 200 \text{ mg/dL}$	單次且伴隨有糖尿病症狀

# 分類

- 第一型
  - 胰島細胞被自體免疫(T cell immunity)破壞
- 第二型
  - 胰島素阻抗&相對胰島素缺乏
  - 跟家族史、飲食習慣、肥胖、缺乏運動有高度相關
- 其他
  - 藥物引起
  - 慢性胰臟炎
- 妊娠糖尿病







# 症狀

- 初期通常症狀不明顯，可能會倦怠、無力等
- 當長期處在高血糖時，可能出現多喝、多渴、多尿及體重下降
- 嚴重高血糖(如DKA, HHS)可能會出現噁心嘔吐、腹痛(DKA)，或是意識改變(HHS)

# 妊娠糖尿病

- 妊娠糖尿病定義為在懷孕第二到第三孕期時被發現的高血糖現象，且過去不曾有過糖尿病的診斷(第一型或第二型)

# 盛行率: TW 14.5%

IDF地區	年齡校正後盛行率 (age-adjusted prevalence)	粗盛行率 (raw prevalence)	估計影響之出生人數 (百萬人)
全世界	15.2%	16.7%	21.1
東南亞	28.0%	25.9%	6.8
北美與加勒比海區域	20.7%	17.2%	1.3
中南美	13.7%	15.8%	1.0
西太平洋	12.4%	14.0%	3.9
歐洲	12.2%	15.0%	1.6
非洲	11.4%	13.0%	4.1
中東	8.6%	14.1%	2.4

# 危險因子

體重過重或肥胖 (身體質量指數 $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ )	年齡較大
種族	第2型糖尿病家族史
先前生產的妊娠糖尿病病史	男性胎兒
生產胎數 (懷孕 $\geq 20$ 週的次數)	多胞胎
多囊性卵巢症候群 (polycystic ovary syndrome)	吸菸
心理因素，例如懷孕期間同時患有憂鬱症	懷孕前不健康的飲食習慣
孕前及孕期中活動量較少	基因相關因素

- 年紀:
- 隨著年紀變大，盛行率也變高
- 45-49可能高達37%

- 巨嬰:
- 定義為超過4kg以上的胎兒
- 有妊娠糖尿病或之後罹患第二型糖尿病的比例都比較高

- 曾經罹患妊娠糖尿病:
- 風險增加6倍
  
- BMI >30 + 一等親內有過妊娠糖尿病:
- 高達60%可能罹患妊娠糖尿病
  
- 多囊性卵巢病史:
- 風險增加2倍

# 診斷標準

靜脈血漿葡萄糖值標準 mg/dl (mmol/L)	75g OGTT* (one-step)	100g OGTT† (two-step)
空腹	≥ 92 (5.1)	≥ 95 (5.3)
OGTT (oral glucose tolerance test) 第1小時	≥ 180 (10.0)	≥ 180 (10.0)
OGTT第2小時	≥ 153 (8.5)	≥ 155 (8.6)
OGTT第3小時		≥ 140 (7.8)

- 過去診斷的爭議:
- 是否只篩檢有危險因子的孕婦
- 要採用one-step或two-step篩檢
  
- 是否只篩檢有危險因子的孕婦 -> 會錯失40%的妊娠糖尿病
  
- one-step篩檢 -> 能發現更多的妊娠糖尿病(約兩倍), 但是對預後(胎兒體重、剖腹產、妊娠高血壓、子癲前症)無差異

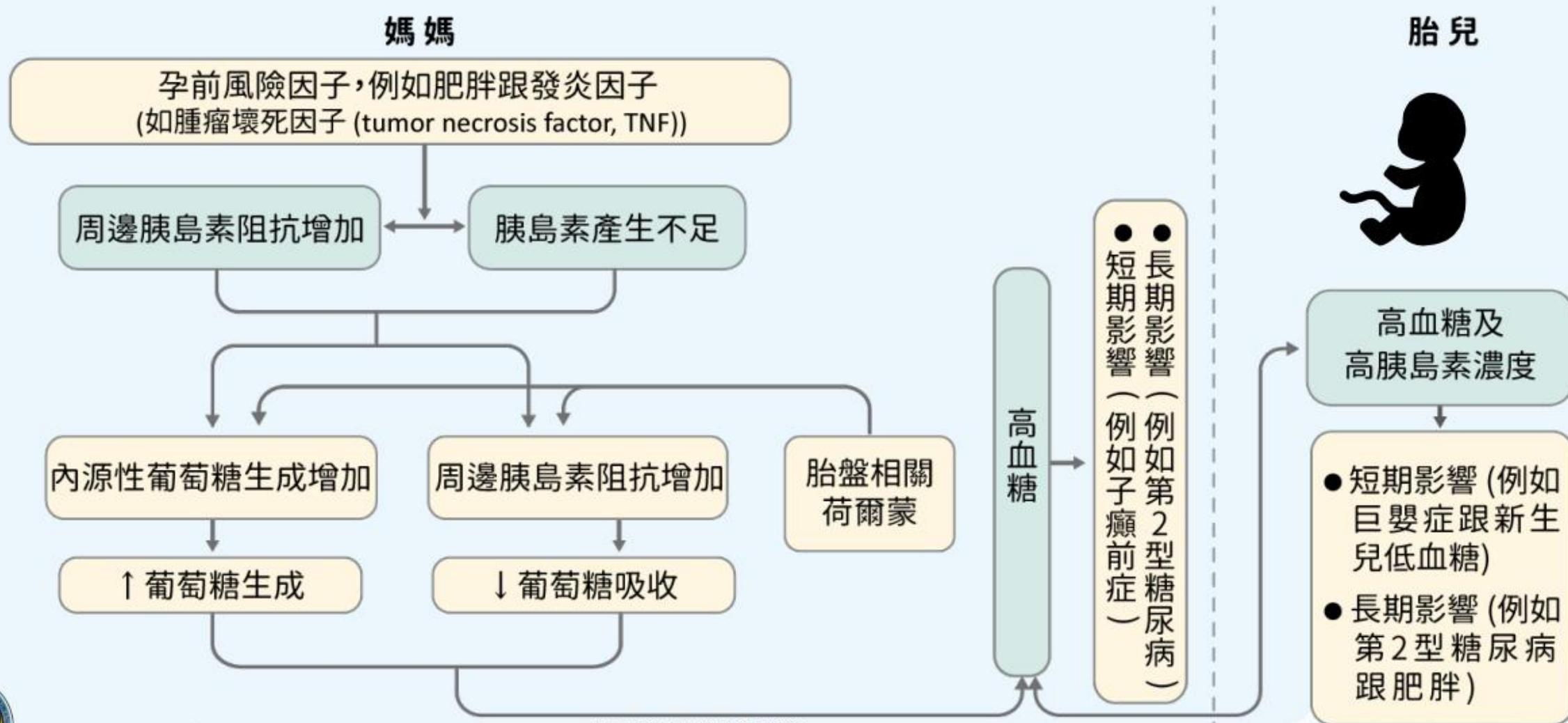
# 病生理機轉

- 胰島素阻抗
- $\beta$ 細胞功能失常
- 基因
- 後天環境
- 飲食

# 孕婦的正常血糖變化

- 第一孕期
  - 開始會增加脂肪的儲存，用來應付後續的營養需求
  - 胰島素阻抗下降
- 第二孕期
  - 胚胎逐漸成熟，因此胎盤的賀爾蒙分泌增加
  - 胰島素敏感度下降(40-80%)，導致血糖及脂肪酸增加
  - 通過胎盤的血糖變多 -> 供應胎兒生長
  - 因應胰島素阻抗，胰島素分泌也會因荷爾蒙刺激而增加(200-250%)
  - 血糖達成平衡(euglycemia)

圖一：妊娠糖尿病的病理生理機轉。



McIntyre HD et al. Nature reviews Disease primers 2019;5:1-19. (本投影片僅供教學用途)



- **胰島素阻抗**

- 主要來自於:

- 胎盤的內分泌改變(placental lactogen、placental growth hormone、GH、ACTH、prolactin)

- Cytokine(TNF-  $\alpha$ 、IL-6、resistin、CRP)的分泌導致發炎

- 脂肪相關賀爾蒙的異常(leptin過高、缺乏adiponectin)

- 骨骼肌及脂肪細胞利用血糖異常

- **β細胞功能失常**
- 過高的血糖、血脂肪也會造成毒性(glucotoxicity)
- 基因缺陷導致無法製造足夠的胰島素
- **基因**
- MTNR1B、TCF7L2、IRS1等
- PPARG(亞洲人才有)
- MODY

# 妊娠糖尿病的不良影響

- 胎兒
- 母體過高的血糖會經過胎盤供應胎兒
  - 胰島素過高-> 加速生長，導致Large for gestational age(LGA)及巨嬰
  - 胰島素過高-> 低血糖、新生兒呼吸窘迫
  - 巨嬰則容易導致產程相關疾病(需剖腹產、肩難產、骨折、臂神經叢受損)
  - 增加胎兒窒息風險-> 紅血球增生症、黃疸、甚至死亡
- 以上狀況嚴重度與血糖成正比關係

---

Complications	Neonatal
Short term	Stillbirth Neonatal death Preterm birth Congenital malformations Macrosomia Cardiomyopathy Birth trauma: <ul style="list-style-type: none"><li>Shoulder dystocia</li><li>Bone fracture</li><li>Brachial plexus injury</li></ul> Hypoglycemia Hyperbilirubinemia Respiratory distress syndrome

---

- 胎兒(短期)
- LGA及巨嬰
  - 約18%及10.5%
  - 如同時有肥胖或孕期體重增加過多，風險更高
- 肩難產、產傷、
- 死胎
  - 些微增加(0.4% -> 0.6%)，主要與血糖控制不佳有關

- 新生兒低血糖、低血鈣
  - 出生後沒有來自母體的血糖供應後，導致血糖偏低
- 紅血球增生症、新生兒黃疸、呼吸窘迫
  - 胎兒較容易胎盤功能不佳導致低血氧，低血氧導致後續的問題
- 可能增加先天性的異常
- 如能好好地控制胎兒體重及血糖，能大幅改善預後

---

Complications	Maternal
Short term	Preeclampsia Gestational hypertension Hydramnios Urinary tract/vaginal infections Instrumental delivery Cesarean delivery Traumatic labor/perineal tears Postpartum hemorrhage Difficulty initiating and/or maintaining breastfeeding

---

- **孕婦(短期)**

- 子癩前症及孕期高血壓

- 過高的血糖及發炎狀態會導致胎盤在子宮上植入的過程受阻

- 羊水過多

- 高血糖導致胎兒多尿

- 會陰撕裂傷及可能需要剖腹產

- 胎兒過大導致生產不順利

---

Complications	Neonatal
Long term	Metabolic syndrome Hyperinsulinemia Childhood obesity Excess abdominal adiposity Higher blood pressure Possible earlier onset cardiovascular disease Possible attention-deficit hyperactivity disorder Autism spectrum disorder

---

- **胎兒(長期)**

- 心血管疾病風險增加，特別是早期(<40歲)會增加20%

- 可能影響神經發育

- 肥胖

- 糖尿病

- 與母體血糖偏高及基因有關

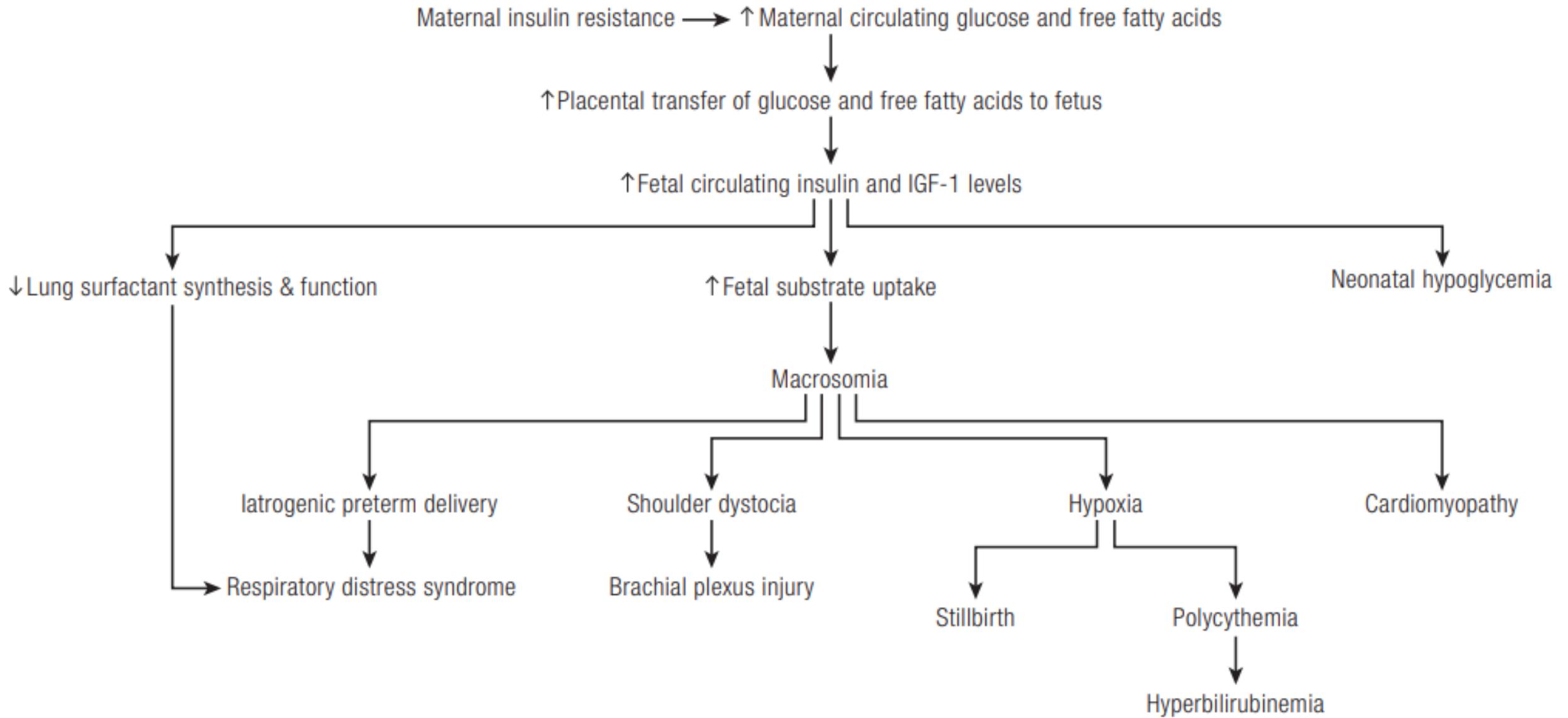
---

Complications	Maternal
Long term	Recurrence of GDM Type 2 diabetes mellitus Hypertension Ischemic heart disease Nonalcoholic fatty liver disease Dyslipidemia Chronic kidney disease

---

- **孕婦(長期)**
- 下一胎出現妊娠糖尿病
  - 40%可能會復發
- **impaired glucose tolerance(IGT)**
  - 30%產後可能出現
- **第二型糖尿病**
  - 風險增加10-20倍，腰圍及BMI是影響預後最多的因素
  - 產後5年內、5-10年、10年以上分別有9、12、16%
  - 終身出現糖尿病的比例超過一半(50-60%)

- 第一型糖尿病
  - HLA-DR3、HLA-DR4有關
  - 纖瘦的、需要打胰島素的、懷孕中出現DKA的有較高的風險
- 代謝症候群
  - 約1/3在5-10年內會出現
- 心血管疾病
  - 風險增加2倍



# 治療

- 能減少各項併發症的風險
  - 產傷減少2/3
  - 肩難產減少約60%
  - 巨嬰、LGA減少約40-50%
  - 需要剖腹產減少30%
  - 子癲前症減少40%
  - 早產減少25%
- 對於之後小孩出生後及媽媽的肥胖、糖尿病改善有限
- 治療不會造成無明顯傷害

- **血糖監測:**
- 建議早餐餐前搭配三餐飯後
- 飯後可測1或2小時，建議1小時，因能與速效胰島素peak一致
- 前幾周最好能有每天四次的測量，以了解飲食治療效果
  - 血糖穩定後可考慮減少次數
- **連續血糖監測(CGM)**
  - 目前證據力不足，也缺乏好的Time in range(TIR)目標
  - 如病患不希望一直扎針或希望了解細節時可考慮配戴
- **尿酮監測:** 一般DKA風險不高，不須常規監測

- 目標血糖

臨床建議	證據等級	臨床建議強度	華人資料
診斷為妊娠糖尿病的孕婦建議於懷孕期間自我監測血糖。	中	強烈建議	無
孕期血糖控制目標為空腹 < 95 mg/dL、餐後一小時 < 140 mg/dL、餐後二小時 < 120 mg/dL。	中	強烈建議	無

- 醣化血色素

- 懷孕中會偏低(血液容積變化及汰換速度增加)，且反映較不即時
- 為無法測量血糖時的替代方式

- **營養治療:**
  - 達到血糖正常
  - 避免酮體產生
  - 供應足夠營養
  - 母體體重穩定且足夠的上升
  - 胎兒健康
- 
- 絕大多數妊娠糖尿病(85%)只需營養及運動即能有良好控制

- 飲食計畫

- 一般3主餐+2-4次點心
- 務必戒含糖飲料-> 最好能改喝水，可用代糖取代
- 益生菌、補充纖維對血糖無額外好處

- 總熱量

- 與未罹患妊娠糖尿病相同
- 正常體重約每30 kcal/kg
- 第二孕期 +340 kcal
- 第三孕期 +452 kcal

表二：依據孕前體位提供孕期每日熱量攝取建議參考

孕前體位	身體質量指數 (kg/m <sup>2</sup> )	孕期每日熱量攝取建議 (kcal/kg/day)
過輕 (Underweight)	< 18.5	35 – 40
理想 (Normal weight)	18.5 – 24.9	30 – 34
過重 (Overweight)	25 – 29.9	25 – 29
肥胖 (Obesity)	≥ 30	24(Maximum)or 減少原先每日熱量攝取之30-33%

- 碳水化合物

- 每日最少175g碳水化合物
- 每日建議28g纖維(最少300g的蔬菜)
- 最低比例不低於總熱量40%(約40-50%)，避免酮酸產生
- 建議低GI食物，減緩血糖上升
- 後續依據飯後血糖調整
- 然而要注意過度限制碳水化合物可能使脂肪比例上升 -> 造成胰島素阻抗

- 蛋白質及脂肪

- 每日建議蛋白質占20%(最少71g，約1.3g/kg，減少紅肉攝取)
- 每日建議脂肪占40%(飽和脂肪不超過總熱量7%，增加PUFA攝取)
- 蛋白質應於每餐及每次點心添加，能確保足夠總量並延緩糖份吸收
- 睡前可考慮高蛋白質點心，減少半夜產生酮酸及隔天低血糖

- 維生素
  - 葉酸約400 $\mu$ g
  - 維生素D約10 $\mu$ g
- 礦物質
  - 鈣約1000mg
  - 鐵約15-45mg
  - 碘約150-225 $\mu$ g

表三：我國DRIs之孕期重要微量營養素每日建議攝取量

	葉酸 ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	維生素D ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	鐵 ( $\text{mg}/\text{day}$ )	碘 ( $\mu\text{g}/\text{day}$ )	鈣 ( $\text{mg}/\text{day}$ )
育齡期婦女	400	10	15	150	1000
第一孕期	600	10	15	225	1000
第二孕期	600	10	15	225	1000
第三孕期	600	10	45	225	1000

#### 營養素的重要食物來源<sup>(4)</sup>

營養素名稱	食物來源
蛋白質	肉類、魚類、豆類、蛋類、奶類
鎂	全穀類、堅果、綠色蔬菜
碘	含碘食鹽、海帶
鋅	蛋、核桃、海鮮類、全穀類
鈣	牛奶、乳酪、小魚乾等
鐵	肝臟、海藻、魚、蛋黃、紅肉、全穀類、深綠色蔬菜
維生素 A	全脂牛奶、乳酪、魚油、深黃色蔬菜和水果
維生素 D	添加維生素 D 的牛奶、蛋黃、皮膚經陽光照射產生維生素 D
維生素 E	蛋黃、花生、植物油、蔬菜、乾果、全穀類
維生素 B <sub>1</sub>	糙米、全穀類、堅果、豆類、豬肉
維生素 B <sub>2</sub>	酵母、全穀類、綠色蔬菜、牛奶、蛋
維生素 B <sub>6</sub>	全穀類、魚、肉類、水果、乾果、蔬菜
維生素 B <sub>12</sub>	肉、魚類、牛奶、蛋、味噌、健素、酵母粉
維生素 C	各種水果，如芭樂、柑橘類、蕃茄、蔬菜
葉酸	深綠色蔬菜、瘦肉、黃豆製品
菸鹼素	肉類、魚類、全穀類、核果、豆類
膳食纖維	全穀類、蔬菜、水果、乾豆類、核果類、種子類

- **體重增加目標**

- 給予飲食調整後，需評估體重的變化
- 體重增加太多-> 增加LGA、早產、剖腹產風險
- 體重增加不足-> 能減少需要藥物治療的比例但也會增加SGA
- 孕期中不鼓勵減重，太嚴格限制可能對胎兒健康有影響
- 懷孕前BMI正常者-> 建議第二孕期後每周增加約0.5kg

## 孕期體重增加指引 (Guidelines for prenatal weight gain)

懷孕前的身體質量指數 (BMI) *	建議增重量 公斤 (磅)	第二和三期每週增加重量 公斤 / 週 (磅 / 週)
< 18.5	12.5-18 (28—40)	0.5-0.6 (1—1.3)
18.5-24.9	11.5-16 (25—35)	0.4-0.5 (0.8—1)
25.0-29.9	7-11.5 (15—25)	0.2-0.3 (0.5—0.7)
≥ 30.0	5-9 (11—20)	0.2-0.3 (0.4—0.6)

\* 身體質量指數 BMI = 體重 (公斤) / 身高<sup>2</sup> (公尺<sup>2</sup>)  
資料來源：美國婦產科學會 (ACOG)

懷孕前的身體質量指數 (BMI) *	建議增重量 公斤 (磅)	12 週後每週增加重量 公斤 / 週 (磅 / 週)
雙胞胎	體重 15.9-20.4 (34-45)	0.7
三胞胎	總重 22.7 (50)	

\* 身體質量指數 BMI = 體重 (公斤) / 身高<sup>2</sup> (公尺<sup>2</sup>)。  
資料來源：American Dietetic Association。

- **運動**

- 須依據婦產科醫師的建議
- 運動建議每周**150**分鐘
- 運動後對空腹及飯後血糖都有幫助
- 如無禁忌症，可先從散步、游泳、中等強度體適能開始
- 如之前有做過瑜珈、跑步、網球、羽球等，應諮詢過後再繼續
- 應避免騎馬、衝浪、滑雪等
- 有運動的人能減少近**40%**罹患妊娠糖尿病的風險

- **藥物治療**

- 如超過30%以上的自我血糖監測未能達標

- 或胎兒生長過快(體重>90百分位或腹圍>75百分位)

- 建議胰島素為主，口服藥僅在病患無法施打胰島素的狀況下，可考慮作為替代的選項

- 胰島素治療

- 優點: 安全、有效、宜於調整
- 總劑量約0.7-1 u/kg，劑量會隨著孕期而增加
- 目前使用胰島素幫浦CSII並無實證上的好處
- 如僅有空腹血糖偏高，可考慮從基礎胰島素開始添加，劑量為0.2 u/kg
- 如僅有飯後血糖偏高，可考慮從速效胰島素開始添加，劑量從6-10u開始
- 整天都偏高則可以考慮給予basal-bolus方式給予

- 低血糖

- 孕期低血糖定義為<60 mg/dl
- 可以給予10-20g的糖分補充(250g牛奶、150cc果汁或5-6顆糖果)

○: Sufficient human pregnancy data

▲: Limited human pregnancy data

	Prandial Insulin	Pregnancy Category	Basal Insulin	Pregnancy Category
Human	Regular insulin (RI)	○	Neutral protamine Hagedorn (NPH)	○
Analogue	Insulin aspart	○	Insulin detemir	○
	Insulin lispro	○	Insulin degludec	○
	Insulin glulisine	▲	Insulin glargine	▲

**Insulin aspart or lispro vs. RI:**

- 較能控制餐後血糖
- 減少低血糖

**Insulin detemir vs. NPH:**

- 較少的低血糖

**Insulin degludec vs. detemir:**

- 血糖控制及懷孕結果: 相當

大多數市面上的胰島素  
皆**不會通過胎盤\***

- 口服血糖藥
- 目前僅metformin及glyburide可使用
- 不同於胰島素，上述兩種口服藥物皆會通過胎盤，目前長期安全性未知，因此如非必要，應以胰島素作為第一線選擇
- 如單一藥物無效，建議改用胰島素治療，目前因安全性考量，不建議兩種血糖藥併用

- **Metformin**

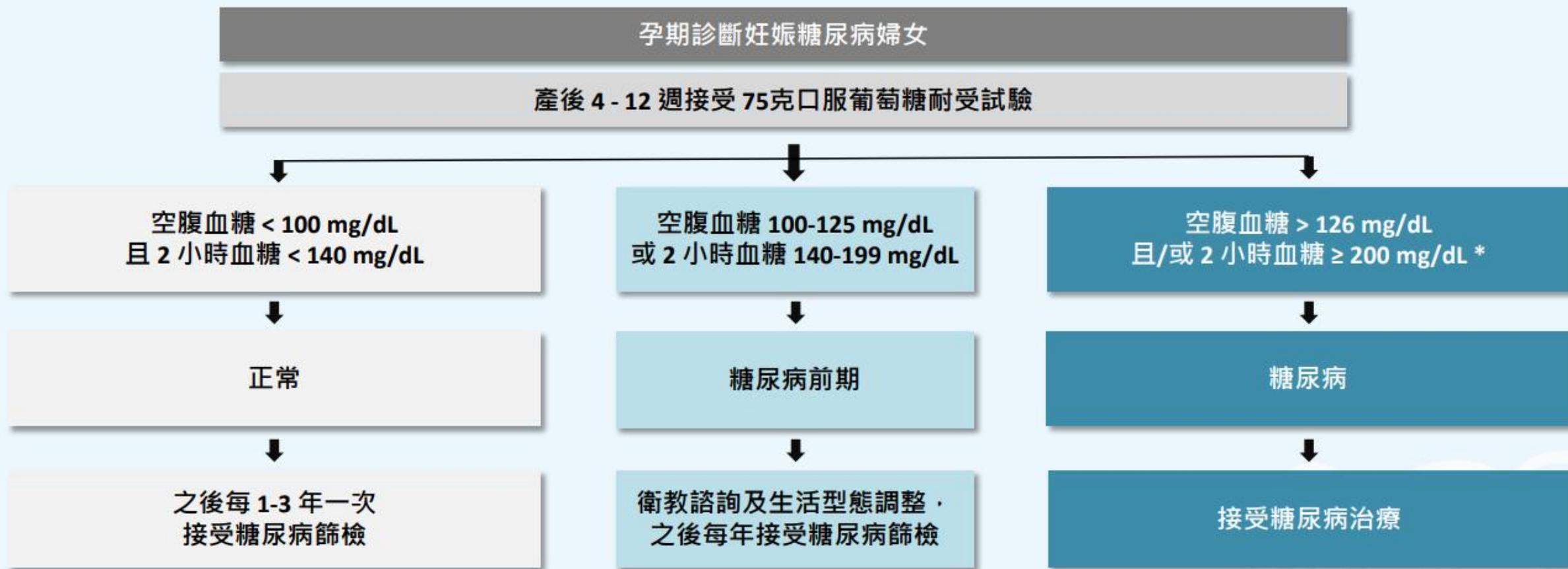
- 劑量可從每天500mg開始，最高可開立每天1500-2000mg
- 建議緩釋劑型(XR)，減少副作用
- 常見副作用: 腸胃道不適、金屬味、噁心、想吐、食慾不振、拉肚子
- ADA建議避免於妊娠高血壓、子癲前症等狀況使用，避免影響發育

- **Glyburide**

- 劑量可從每天2.5-5mg開始，最高可開立每天20mg
- 使用時可考慮飯前30-60分鐘給予，確保最佳效果
- 常見副作用: 母體低血糖

- **產後追蹤**
- 建議4-12周追蹤75g OGTT
- 醣化血色素因受血球汰換較快的影響，容易低估
- **OGTT結果:**
  - 正常-> 建議至少3年追蹤一次
  - 糖尿病前期-> 開始飲食運動控制，至少一年追蹤一次
  - 糖尿病-> 開始糖尿病治療

圖一：妊娠糖尿病婦女產後糖尿病篩檢追蹤流程



\* 在沒有明確高血糖的情況下，診斷需要從同一檢體或在兩個不同的檢體之測試中，獲得兩個異常的結果。

ElSayed NA et al. Diabetes Care 2023;46:S254-S266.; Ratner RE et al. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4774-4779.; Aroda VR et al. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:1646-1653.

